

Année 1970

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

488

(Diplôme d'état)

PAR

Marie SCHMIDT-CRISTOFINI - née le 28-XII-1940 à NEUILLY (92)

Ancienne Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1970

MANIFESTATIONS OCULAIRES LIEES A UNE
TUMEUR HYPOPHYSIAIRE DANS LE SYNDROME
DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE

Président : Monsieur P. BREGEAT , Professeur de
Clinique Ophtalmologique

Editée par : S.E.T.I.S. 55, rue V. Hugo - (92) COURBEVOIE

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Marie SCHMIDT-CRISTOFINI - née le 28-XII-1940 à NEUILLY (92)

Ancienne Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1970

MANIFESTATIONS OCULAIRES LIEES A UNE
TUMEUR HYPOPHYSIAIRE DANS LE SYNDROME
DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE

Président : Monsieur P. BREGEAT , Professeur de
Clinique Ophtalmologique

Editée par : S.E.T.I.S. 55, rue V. Hugo - (92) COURBEVOIE



A mon Mari

A la mémoire de mon Grand-Père, le Docteur Michel DEMERLIAC

A ma Grand'mère

A mes Parents

qui par leur générosité et leur compréhension me
permirent de mener à bonne fin ces longues études

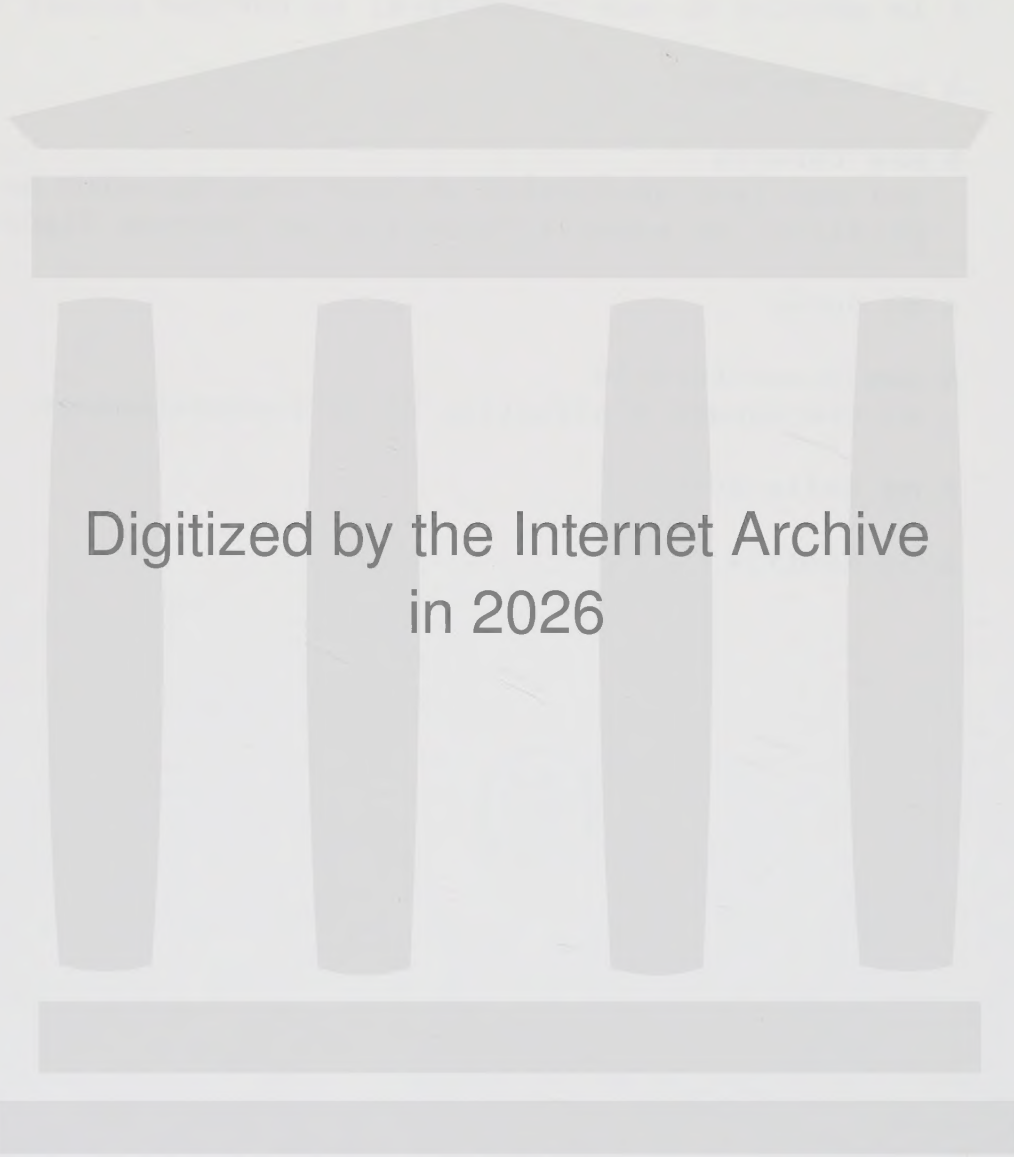
A ma Soeur

A mes Beaux-Parents

en témoignage d'affection et de reconnaissance

A ma Belle-Soeur

A ma Famille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0034

A notre Maître et Président de thèse :

Monsieur le Professeur Paul BREGEAT
Professeur de clinique ophtalmologique
de la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a accueilli dans son service et
nous a fait bénéficier de son très remarquable
enseignement.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici
le témoignage de notre admiration respectueuse
et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur G.OFFRET
Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu nous accueillir dans
son service pendant notre externat.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse admiration et de
notre vive reconnaissance pour son précieux
enseignement.

A Monsieur le Docteur H.HAMARD
Maître de Conférences agrégé
délégué à la Faculté de Médecine de Paris

Il nous a aidé de ses conseils pour la
réalisation de ce travail.

Nous l'en remercions vivement.

A Monsieur le Docteur J.P.LUTTON
Chef de Clinique à la Faculté

Avec nos remerciements et l'expression
de notre sincère reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur R.SAUVAGE,

Madame le Professeur M.FONTAINE
qui nous a initié à l'ophtalmologie,
avec toute notre reconnaissance pour
l'intérêt qu'elle nous a toujours porté.

Monsieur le Docteur CHOUBRAC

Monsieur le Docteur BETOURNE

en remerciement de leur précieux enseignement.

A Madame M.BERNARD

en remerciement de sa précieuse collaboration.

Nous remercions l'Institut de Documentation CHIBRET
pour l'accueil qu'il nous a réservé dans nos
recherches bibliographiques.

P L A N

- I - INTRODUCTION
- II - RESUME DE LA CONCEPTION ACTUELLE DU SYNDROME DE CUSHING
- III - EXPOSE DE QUATRE OBSERVATIONS DE MALADES AYANT DEVELOPPE UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE APRES SURRENALECTOMIE
- IV - DISCUSSION DES SIGNES PROPRES A UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE SE DEVELOPPANT APRES UNE SURRENALECTOMIE
- V - HISTOLOGIE - PHYSIOPATHOLOGIE - PATHOGENIE - THERAPEUTIQUE -
- VI - CONCLUSIONS
- VII - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Les manifestations oculaires du syndrome de CUSHING classique sont rarement au premier plan de la maladie. Il s'agit parfois de manifestations vasculaires liées à l'hypertension et visibles à l'examen du fond de l'oeil.

L'examen du champ visuel fait rarement la preuve d'un syndrome chiasmatique dont l'existence imposerait le diagnostic de tumeur hypophysaire.

De même une paralysie oculomotrice est une éventualité assez rare.

Le but de notre travail est de montrer que, dans quelques cas de malades atteints d'un syndrome de CUSHING et ayant subi une surrénalectomie totale bilatérale, des signes oculaires peuvent les premiers révéler une tumeur hypophysaire méconnue ou induite par la thérapeutique.

II

RESUME DE LA CONCEPTION ACTUELLE

DU SYNDROME DE CUSHING

II - RESUME DE LA CONCEPTION ACTUELLE DU SYNDROME DE CUSHING

Le syndrome de CUSHING est la traduction clinique d'une hypersecrétion de cortisol (ou hydrocortisone), hormone cortico-surrénalienne produite sous l'influence de l'A.C.T.H., stimuline ante-hypophysaire, elle-même commandée par le corticotrophin releasing factor d'origine hypothalamique.

Ainsi, ce syndrome peut être dû à un hyperfonctionnement hypothalamique aussi bien qu'hypophysaire ou surrénalien.

Le tableau clinique associant chez une femme (dans 9 cas sur 10) âgée de 30 à 40 ans une obésité facio-tronculaire, une hypertension artérielle, souvent modérée mais surtout instable, un diabète sucré, des troubles génitaux, une aménorrhée secondaire et éventuellement un hirsutisme, est bien connu.

Le diagnostic biologique repose sur le taux des stéroïdes urinaires montrant l'élévation des 17 hydroxy-corticostéroïdes multipliés de trois à six fois et des 17 cétostéroïdes souvent moins augmentés ainsi que parfois sur une aldostéronurie et une hypercalciurie.

Dans les cas douteux le dosage plasmatique des 17 hydroxy-cortico-stéroïdes montre une élévation constante dans les hypercorticismes.

- Souvent, on fait appel aux épreuves dynamiques :
- épreuve de stimulation par l'A.C.T.H. - test de THORN - :
la stimulation surrénalienne maximale est assurée par 25 unités d'A.C.T.H. perfusés par voie veineuse en 8 heures. Dans la maladie de CUSHING les résultats dépendent de l'étiologie.
On peut également employer pour ce test l'extrait post hypophysaire ou la métopyrone,
 - épreuve de freination :
on donne à un sujet 3 mg / 24 h de dexaméthasone pendant 5 jours. Chez le sujet normal il y a un abaissement considérable, plus de la moitié, du taux des 17 O.H. et des 17 cétostéroïdes. Dans la maladie de CUSHING, il y a défaut de freination.

Les épreuves radiologiques ont une importance extrême pour le diagnostic étiologique : radiographie de la selle turcique qui peuvent montrer assez rarement cependant des signes tels que érosion des clinoides, disparition de la lame quadrilatère, en faveur d'une tumeur hypophysaire.

Le rétropneumopéritoine peut ne montrer qu'une simple hyperplasie des surrénales sans tumeur, cas le plus fréquent, il peut aussi montrer l'augmentation de volume, unilatérale, d'une glande surrénale.

Associé à une urographie intraveineuse et à l'aortographie dans certains cas, on ne voit qu'un abaissement ou une verticalisation du rein d'un côté, tandis que l'autre côté est normal.

En revanche, l'étiologie est souvent difficile

à prouver car on peut discuter quatre causes essentielles :

- 1° la tumeur hypophysaire, assez exceptionnelle,
- 2° les tumeurs corticosurrénaliennes,
- 3° l'hypercorticisme fonctionnel (obésité et grossesse),
- 4° les syndromes paranéoplasiques, en particulier par tumeurs des bronches, du pancréas et du thymus.

L'origine diencéphalo-hypophysaire serait la plus fréquente (50 % des cas chez les adultes jeunes), dont il résulte une hyperplasie corticosurrénalienne bilatérale.

H I S T O R I Q U E

En 1913, SICARD et REILLY suspectaient déjà un point de départ hypophysaire.

En 1926, PARKES WEBER apportait un argument anatomique à cette hypothèse : une autopsie avait montré l'existence d'un adénome hypophysaire basophile.

En 1932, le Docteur Harvey CUSHING présentait au John HOPKINS HOSPITAL le cas de douze malades et rapportait le syndrome décrit à un adénome basophile de la glande pituitaire.

Mais l'anatomopathologie ne put incriminer l'adénome basophile que dans 3 cas sur les 12.

Trois autres cas présentaient un adénome indifférencié et chez 4 malades aucun diagnostic ne put être fait.

L'hypophyse des deux derniers malades était normale.

La théorie de la basophilie hypophysaire fut abandonnée lorsqu'on s'aperçut en raison d'hypercorticismes exogènes qu'il s'agissait d'aspects réactionnels à l'excès de cortisol.

Les lésions du cortex surrénalien passèrent alors au premier plan avec comme conséquences thérapeutiques la surrénalectomie totale bilatérale.

En 1958, NELSON publia le cas de plusieurs tumeurs hypophysaires qui s'étaient révélées après une surrénalectomie pour maladie de CUSHING.

Les tumeurs de l'hypophyse quoique assez

rarement à l'origine de la maladie (10 % dans une récente statistique) de la MAYO CLINIC peuvent donc apparaître soit primitives (cas décrit par CUSHING), soit secondaires à une surrénalectomie.

Le syndrome tumoral comporte des signes neuro-ophtalmologiques d'autant plus nets qu'il existe une compression au niveau du chiasma ou une extension latérale de la tumeur réalisant un syndrome du sinus caverneux. La compression du chiasma par une tumeur hypophysaire retentit sur le champ visuel en réalisant soit une hémianopsie bitemporale soit une amputation du quadrant temporal supérieur, plus ou moins symétrique au début.

Parfois une compression antérieure occasionne un déficit central d'un côté, et un déficit temporal de l'autre (syndrome de la jonction de TRAQUAIR). On peut observer aussi un scotome central hémianopsique.

La baisse d'acuité visuelle due à l'atrophie des fibres optiques est tardive.

L'extension au sinus caverneux donne un syndrome ophtalmoplégique du côté atteint, assez rarement bilatéral.

Les 3ème, 4ème et 6ème paires craniennes doivent être atteintes successivement. La plus fréquente étant la paralysie de la 3ème qui réalise un ptosis et une paralysie de l'élévation, l'abaissement et l'adduction.

L'adénome hypophysaire peut rester longtemps

silencieux et il est rare que les signes oculaires précèdent les signes cliniques et biologiques de la maladie.

Les symptômes visuels peuvent être discrets et transitoires. Ils doivent être systématiquement recherchés en particulier chez les malades ayant subi une surrénalectomie.

Nous avons suivi, en consultation d'ophtalmologie, dans le service du Professeur BREGEAT, 112 malades atteints de syndromes de CUSHING et qui ont subi une surrénalectomie.

Sur ces 112 malades, 2 présentaient une tumeur hypophysaire primitive, 3 autres une tumeur hypophysaire secondaire développée après surrénalectomie et ayant nécessité une extirpation chirurgicale, 3 autres enfin chez qui on avait soupçonné l'existence d'une tumeur hypophysaire, ont subi une thérapeutique par agents physiques.

Nous rapportons ici le cas de quatre malades suivis dans le service et qui, après avoir subi une surrénalectomie totale bilatérale, ont présenté des signes oculaires permanents ou transitoires plus ou moins en rapport avec la constitution d'une tumeur hypophysaire.

III

EXPOSE DE QUATRE OBSERVATIONS

DE MALADES AYANT DEVELOPPE UNE TUMEUR HYPOPHYSIAIRE

APRES SURRENALECTOMIE

OBSERVATION N° 1

Madame A..... est adressée dans le service du Professeur BREGEAT en juin 1966, par le service du Professeur BRICAIRE, où elle est suivie pour un syndrome de CUSHING par hyperplasie surrénalienne bilatérale d'origine centrale et traitée par surrénalectomie totale bilatérale.

Histoire de la maladie :

La malade est examinée pour la première fois chez le Professeur BRICAIRE au mois de janvier 1963 pour une aménorrhée et une asthénie datant de trois mois.

L'examen clinique objective à cette époque une hypertrichose modérée, une obésité facio-tronculaire avec érythrose faciale et acné, une amyotrophie des membres, des vergetures des cuisses et des lombes.

La tension artérielle est à 14-9, il n'y a aucun trouble de la glyco-régulation.

La confirmation biologique du syndrome est apportée par le taux élevé des 17 O.H. corticostéroïdes avec réponse importante à la stimulation par l'A.C.T.H. et absence de freinage.

Diverses explorations radiologiques sont également effectuées : rétropneumopéritoine, radiographies standards, et tomographie de la selle turcique qui apparaît normale.

Une surrénalectomie totale bilatérale en deux temps est pratiquée (février et avril 1963). Elle montre des surrénales augmentées de volume et histologiquement une simple hyperplasie.

Un traitement substitutif est institué par cortisone et minéralocorticoïdes.

La persistance d'une mélanodermie et l'existence de douleurs orbitaires laisse planer un doute sur l'avenir.

En avril 1963 une encéphalographie gazeuse est pratiquée mais ne montre aucune anomalie.

Les bilans répétés en 1964 et 1965 montrent que la malade est bien équilibrée et ne présente aucun signe d'insuffisance surrénale.

Toutes les manifestations de l'hypercorticisme ont graduellement régressé après l'intervention, ne laissant persister que l'asthénie.

L'examen ophtalmologique pratiqué en juin 1966 s'avère normal.

L'acuité visuelle est à 10/10° des deux côtés.

Les champs visuels au GOLDMANN sont normaux.

Il n'existe pas d'exophtalmie, pas de troubles de la sensibilité cornéenne, la motilité oculaire est normale ainsi que les fonds d'yeux.

En avril 1967 la malade consulte pour des douleurs orbitaires gauches avec diplopie intermittente et un léger ptosis gauche.

On retrouve à l'examen au verre rouge et à l'épreuve de LANCASTER une parésie des droits internes et supérieurs gauches.

Le reste de l'examen ophtalmologique est normal.

De nouvelles radiographies de la selle turcique montrent des signes discrets d'augmentation de volume de la selle avec une légère ostéoporose de la lame quadrilatère. La présence d'un début de paralysie de la troisième paire crânienne gauche, de la mélanodermie qui s'est accentuée nettement depuis 1966, des modifications

radiologiques et d'un taux élevé d'A.C.T.H., font évoquer la possibilité d'une tumeur hypophysaire.

La malade refuse une nouvelle encéphalographie gazeuse.

En novembre 1967, on assiste à une accentuation des douleurs orbitaires, de la diplopie et de la mélanodermie. A l'examen O.P.H. la paralysie oculomotrice s'est aggravée, l'oeil gauche est en strabisme divergent, le ptosis est plus marqué et on note une mydriase gauche avec réflexe photomoteur faible.

Le relevé campiométrique au GOLDMANN montre une encoche supérotemporale bilatérale. La malade étant enceinte de trois mois aucune exploration ne peut être envisagée, exceptées de nouvelles radiographies de la selle turcique qui ne montrent pas de changement.

En juin 1968, l'accouchement se déroule sans incident. L'examen clinique et O.P.H. ainsi qu'un nouveau bilan biologique sont inchangés.

La malade refuse à nouveau une exploration neuroradiologique.

Le 23 septembre 1968 la malade est admise en urgence dans le service du Professeur BRICAIRE pour de violentes douleurs oculaires gauches accompagnées de nausées apparues la nuit précédente. Au matin la malade avait constaté que son oeil gauche était fermé.

A l'examen on note un ptosis gauche complet, une ophtalmoplégie totale avec anesthésie cornéenne complète et un certain degré d'engourdissement de l'hémiface sans troubles sensitifs en regard.

L'acuité visuelle est normale ainsi que le fond d'oeil.

La malade est adressée dans le service du Docteur GUIOT à l'Hôpital FOCH.

Les explorations neuroradiologiques pratiquées là-bas confirment l'existence d'une volumineuse tumeur hypophysaire à expansion supérieure et latérale gauche.

Le 27 septembre une hypophysectomie par voie nasale est pratiquée : la tumeur extirpée partiellement en raison d'une adhérence à la paroi externe des sinus caverneux présente de nombreux éléments nécrotiques et hémorragiques.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une tumeur chromophobe dont l'étude au microscope électronique s'est avérée difficile en raison de l'état des cellules et n'a pu mettre en évidence de granulations spécifiques.

Une cobalthérapie de la région hypophysaire est pratiquée dans le service du Docteur ENNUYER à la Fondation CURIE.

Très rapidement à partir du mois d'octobre on constate la disparition de la mélanodermie.

Le même traitement substitutif qu'auparavant permet un bon équilibre, les règles sont réapparues ce qui témoigne de l'hypophysectomie partielle.

Sur le plan oculaire, l'ophtalmoplégie est en régression (fin décembre). L'acuité visuelle et le fond d'oeil sont normaux. L'examen de la motilité montre une limitation de l'abaissement et de l'élévation du globe ainsi que l'absence d'abaissement de la paupière supérieure gauche dans le regard en bas (signe de FUCHS).

En résumé :

Il s'agit d'une femme jeune atteinte d'un syndrome de CUSHING, traitée par surrénalectomie bilatérale, en janvier 1963.

Quatre ans plus tard, apparaissent les premiers signes de tumeur hypophysaire : mélanodermie, douleurs orbitaires, paralysie de la 3ème paire crânienne, discrète hémianopsie bitemporale, élargissement de la selle turcique avec ostéoporose de la lame quadrilatère.

L'intervention a montré qu'il s'agissait d'un volumineux adénome chromophile à expansion supérieure et latérale gauche au sinus caverneux.

OBSERVATION N° 2

Monsieur M..... 49 ans, est adressé en mai 1967 pour la première fois dans le service du Professeur BREGEAT par le service du Professeur BRICAIRE où il était suivi pour syndrome de CUSHING depuis novembre 1966.

En avril 1967, il a subi une surrénalectomie totale bilatérale et l'examen histologique avait montré une hyperplasie bilatérale simple.

La tension artérielle qui était à 24-10 avant l'intervention, s'est abaissée à 16-9 en mai 1967.

L'examen ophtalmologique montre une acuité visuelle à 4/10 du côté droit,

5/10 du côté gauche,

mais il existe des taies cornéennes importantes séquelles d'ulcères à hypopion traités en 1959 à l'Hôpital des QUINZE-VINGTS.

Le tonus oculaire est normal (16 à l'aplanation).

Le champ visuel au GOLDMANN est normal également.

L'examen du fond d'oeil montre des artères assez fines et brillantes et quelques petits exsudats brillants dans la région maculaire, à gauche.

Le malade est revu en juin 1968, il est très fatigué et se plaint d'une diplopie de près, intermittente.

L'oeil droit est en exophorie-tropie, l'examen orthoptique montre une insuffisance de convergence avec un punctum proximum de convergence à 8 cm.

La motilité est normale mais très lente.

Le reste de l'examen est inchangé, il n'existe pas de diplopie à l'examen au verre rouge.

Le malade étant en insuffisance surrénale aiguë on pense qu'il s'agit d'une exophorie décompensée qui explique la diplopie intermittente, de près.

Cependant, la radiographie de la selle turcique avait montré l'augmentation de volume de celle-ci, d'avant en arrière et la diminution de la lame quadrilatère.

En novembre 1968, le malade subit une hypophysectomie chirurgicale suivie deux mois plus tard d'une cobalthérapie.

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur n'a pas révélé de cellules à granulations spécifiques.

En octobre 1969, le malade est revu en O.P.H. : il ne se plaint de rien, la motilité ne montre qu'une exophorie discrète de près, le champ visuel est inchangé.

Au fond d'oeil, l'aspect des artères est identique à celui du premier examen, il existe un signe discret de croisement mais absence d'hémorragie et d'exsudats.

La pression minimale de l'artère ophtalmique est de 40 à droite, 45 à gauche.

OBSERVATION N° 3

Madame L.....38 ans, nous est adressée par le service du Professeur BRICAIRE, en juin 1964.

La suspicion d'un syndrome de CUSHING remonte à 10 ans : aménorrhée d'apparition subite.

La malade présente une hypertension artérielle instable, une obésité facio-tronculaire modérée. Il n'y a pas de diabète.

Lors du premier examen O.P.H. la malade se plaint de violentes céphalées frontales.

L'acuité visuelle est à 10/10 des deux côtés.

Il existe une légère exophtalmie gauche que la mesure à l'exophtalmomètre de HERTEL chiffre à :

18 à droite,

20 à gauche.

La motilité, les champs visuels au GOLDMANN et l'examen du fond d'oeil sont normaux.

En novembre 1964 la malade subit une surrenalectomie totale bilatérale.

Une mélanodermie intense apparaît dans les mois qui suivent l'intervention.

En juin 1967, la malade est revue dans le service :

l'acuité visuelle est à 10/10 des deux côtés, la malade se plaint de céphalées orbitaires gauches, le tonus oculaire est normal (14 à l'aplanation), les champs visuels sont normaux, ainsi que le fond d'oeil.

La mélanodermie s'aggravant, une cobalthérapie hypophysaire est effectuée, en mars 1969.

Un mois plus tard la malade est revue en
O.P.H. :

il existe une légère asymétrie pupillaire, la pupille gauche étant plus dilatée. L'exophtalmie est inchangée (18 à droite, 20 à gauche), mais la malade ne présente plus de céphalées, l'examen du champ visuel est normal ainsi que l'examen de la motilité extrinsèque

Cependant des radiographies récentes de la selle turcique montrent un aspect un peu ballonné qui fait craindre l'existence d'une tumeur hypophysaire.

OBSERVATION N° 4

Madame G.....35 ans, nous est adressée par le service du Professeur BRICAIRE le 26 juillet 1968 pour un bilan ophtalmologique car la malade présente des signes de syndromes de CUSHING : obésité facio-tronculaire, aménorrhée, hypertension artérielle.

L'examen O.P.H. montre :

une acuité visuelle à 10/10 aux deux yeux,
une exophtalmie bilatérale axiale réductible mesurée au HERTEL (23 des deux côtés), la motilité oculaire et le champ visuel sont normaux.

A l'examen du fond d'oeil, on note une discrète capillarose du pôle postérieur, les vaisseaux sont normaux.

La malade subit une surrénalectomie totale bilatérale en février 1969, suivie d'une irradiation hypophysaire.

Elle est revue deux mois après dans le service : examen O.P.H. inchangé, en dehors de l'exophtalmie qui a sensiblement regressé (19 des deux côtés au HERTEL).

En octobre 1969, la malade est considérablement améliorée, sur le plan général, elle a maigri de 20 kg, l'exophtalmie a disparu, l'examen O.P.H. est normal.

IV

DISCUSSION DES SIGNES PROPRES

A UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE SE DEVELOPPANT

APRES UNE SURRENALECTOMIE

DISCUSSION

La fréquence des tumeurs hypophysaires primitives dans le syndrome de CUSHING est faible :

En 1963, le Professeur de GENNES n'en retrouvait que 37 cas publiés.

Dans le service du Professeur BRICAIRE, sur 112 malades atteints de syndrome de CUSHING, 2 seulement présentaient une tumeur hypophysaire primitive.

Elle apparaît relativement plus fréquente après surrénalectomie : 7 à 8 % des cas selon les auteurs.

La date de survenue est elle-même très variable, de 1 à 8 ans après l'intervention.

Certains signes cliniques et paracliniques font évoquer l'apparition de ces tumeurs.

Le symptôme majeur est la pigmentation : de type addisonien se développant précocement après l'intervention et rapidement intense mais dont les caractères ne permettant pas de la distinguer de celle qu'on rencontre habituellement après une surrénalectomie, si ce n'est que cette dernière reste transitoire et disparaît sous traitement substitutif.

La céphalée est fréquente, frontale, bitemporale ou sus-orbitaire. Survenant par accès elle peut précéder les troubles oculaires, sa valeur est alors plus grande.

Elle peut n'être que le témoin du syndrome hypertensif ou de la tension intra-sellaire, celle-ci relevant soit de la croissance tumorale de l'hypophyse dans sa loge, soit de l'augmentation de volume de la glande en hypersécrétion.

Sur le plan radiologique, les anomalies de la selle turcique (ballonnement avec érosion des clinoides et destruction de la lame quadrilatère) sont fréquentes mais au moindre doute l'exploration neuroradiologique,

artériographie carotidienne, encéphalographie gazeuse, confirmeront le diagnostic.

Les bilans biologiques répétés après surrénalectomie montrent que le dosage d'A.C.T.H. plasmatique doivent redevenir normaux ou demeurer légèrement élevés, alors que dans le cas d'une tumeur leur taux reste très élevé..

Les signes oculaires ont une double importance, diagnostique et thérapeutique car l'indication opératoire est fonction de leur apparition.

Ce n'est pas toujours un syndrome chiasmatique typique que l'on va découvrir au début, mais le plus souvent une diplopie plus ou moins intermittente ou un discret ptosis. Les paralysies oculomotrices, inhabituelles dans la symptomatologie des autres tumeurs hypophysaires ont été observées dans 8 à 10 % des cas de syndrome de CUSHING, selon L.ROVIT-DUANE.

Dans 1/4 des cas, l'atteinte reste unilatérale.

La troisième paire crânienne est la plus fréquemment atteinte mais les quatrième et sixième peuvent être également touchées.

Le mécanisme de ces paralysies s'explique par l'accroissement rapide de la tumeur qui s'étend latéralement vers la loge caverneuse, donnant lieu à des phénomènes d'hémorragie ou de nécrose intratumorale.

Parfois les paralysies précèdent toute autre modification du champ visuel, mais elles restent cependant rarement isolées : elles apparaissent classiquement lors des signes de compression chiasmatique.

L'exophtalmie qui a été signalée semble être la conséquence d'une action hormonale complexe apparaissant après la surrénalectomie, comme d'ailleurs après une thyroïdectomie, plutôt que celle de la tumeur hypophysaire elle-même.

En 1967, on a décrit l'apparition d'exophtalmie dans le cadre de la maladie de CUSHING avec forte production de stéroïdes endogènes dans 6 à 8 % des cas.

Quatre cas ont été décrits après traitement par stéroïdes exogènes pendant une longue durée (KOLBERT, GARTNERS).

En résumé les critères O.P.H. sur lesquels il est possible d'indiquer une craniotomie pour tumeur hypophysaire sont :

- 1° Un syndrome chiasmatique identifié sur la conjonction des résultats du champ visuel et l'aspect des clichés radiologiques de la selle turcique.
- 2° Une atteinte des voies visuelles antérieures se traduisant par un déficit uni ou bilatéral de la vision centrale, associée à un fond d'oeil normal, un champ visuel souvent peu perturbé (exclusion de la tache aveugle et encoche temporale supérieure de l'autre côté).
- 3° une ophtalmoplégie progressive d'un côté, qui traduit l'extension latérale de la tumeur associée ou non à une perturbation du champ visuel.

Parfois la radiographie de la selle turcique paraît normale et seule la cisternographie gazeuse permet de découvrir une tumeur hypophysaire.

V

HISTOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE

PATHOGENIE

THERAPEUTIQUE

HISTOLOGIE

La nature histologique de ces tumeurs hypophysaires reste controversée. Les adénomes basophiles furent les premiers incriminés, mais non moins fréquemment on a rencontré des adénomes chromophobes, surtout après surrénalectomie.

Les hypercorticismes d'origine périphérique se traduisent par la transformation d'un grand nombre de cellules basophiles en cellules de CROOKE. La cellule basophile transformée en cellule de CROOKE peut revêtir divers aspects. Tantôt de taille normale, tantôt hypertrophiée, elle contient un noyau globuleux, dans le cytoplasme on observe des vacuoles volumineuses et des formations hyalines, prenant les colorants des cellules basophiles. D'autre part, l'excès de corticoïdes, en freinant la sécrétion d'A.C.T.H. doit entraîner une mise au repos des cellules corticotropes. Toutefois, l'identification de ces cellules étant récente, il existe peu d'observations à ce sujet.

Dans les hypercorticismes d'origine hypophysaire, il existe au contraire une activation de la fonction corticotrope. Plusieurs cas d'adénomes corticotropes ont été signalés.

DECOURT HERLANT en 1963-1964 et ROCADOT en 1966, ont observé un micro-adénome à cellules corticotropiques finement erythrosinophiles que l'on eut facilement étiqueté "chromophobe" avec les méthodes courantes.

Ainsi, plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ces adénomes dits "chromophobes", soit qu'il s'agisse de cellules en phase excrétoire ayant perdu toute granulation, soit que les cellules étudiées apparaissent chromophobes en raison de l'insuffisance des méthodes tinctorielles utilisées.

Actuellement, on préfère à l'ancienne classification des adénomes hypophysaires en : acidophiles, basophiles et chromophobes, une classification en adénomes sans réaction hormonale ou avec réaction hormonale, suivant le type cellulaire intéressé.

PHYSIOPATHOLOGIE - PATHOGENIE - THERAPEUTIQUE
des tumeurs après surrénalectomie

L'hypophyse répond à tout abaissement de la cortisolémie par une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H.

Au niveau du plancher du 3ème ventricule des noyaux augmentent ou freinent l'activité de l'hypophyse, ce dernier mécanisme d'adaptation étant beaucoup plus rapide que le précédent.

La perturbation hypophysaire peut aboutir à un hyper-fonctionnement simple ou à la formation de micro-adénomes corticotropes ou enfin à une tumeur hypophysaire extériorisée.

Lorsqu'au cours d'un syndrome de CUSHING, avant ou après la surrénalectomie totale bilatérale, apparaissent les signes caractéristiques d'une tumeur hypophysaire, l'hypophysectomie chirurgicale semble indiquée par voie frontale ou trans-sphénoïdale. Cette dernière peut être préférée en raison de l'innocuité opératoire et de la qualité des résultats visuels.

Les autres indications seront fondées sur une étude minutieuse, clinique et biologique, en distinguant d'une part les tumeurs surrénaliennes sécrétantes, bénignes et malignes, pour lesquelles la surrénalectomie unilatérale peut suffire, d'autre part, l'hypertonie de l'axe hypophyso-surrénalien d'origine centrale, cas fréquent pour lequel la surrénalectomie totale bilatérale en un ou deux temps semble la meilleure solution.

On envisage actuellement, après l'acte chirurgical, une thérapeutique radioactive à visée hypothalamo-hypophysaire, dans le but d'éviter l'apparition d'une tumeur post-surrénalectomie ou d'une récurrence après une hypophysectomie surtotale.

VI

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

La première observation rapportée est la plus intéressante sur le plan ophtalmologique, puisque ce sont les signes oculaires qu'a présentés la malade quatre ans après sa surrénalectomie qui ont fait porter le diagnostic de tumeur hypophysaire.

Il existait une mélanodermie mais c'est essentiellement l'ophtalmoplégie progressive et le ptosis qui ont attiré l'attention.

Les modifications du champ visuel, quoique discrètes et l'aspect de la selle turcique complètent le tableau de la tumeur qui paraît avoir évolué plus rapidement peut être du fait de la grossesse, car on connaît le rôle de l'hyperoestrogénie sur les adénomes chromophobes.

Chez le deuxième malade, les signes visuels n'ont été que transitoires et on ne peut guère les rapporter à l'existence de la tumeur. Il n'y avait ni paralysie oculomotrice ni syndrome chiasmatique. Les troubles qu'il a présentés paraissent en rapport avec une poussée d'insuffisance surrénale aiguë.

De même l'exophtalmie présentée par les deux dernières malades a une valeur discutable, cependant chez une de ces malades il y a eu des douleurs sus-orbitaires, intenses, homolatérales.

Il faut noter que chez ces malades comme chez tous les autres malades atteints de syndrome de CUSHING que nous avons examinés, l'examen du fond d'oeil n'a

montré que peu de modifications vasculaires et jamais de rétinopathie diabétique.

Le tonus oculaire, qui pour certains auteurs, serait augmenté dans le syndrome de CUSHING a été trouvé normal chez tous les malades examinés.

Les signes oculaires révélant une tumeur hypophysaire apparaissent donc assez rares mais l'éventualité d'une paralysie oculo-motrice ou d'un syndrome chiasmatique doit être recherchée chaque fois que l'on examine un malade atteint de syndrome de CUSHING et, plus encore, après surrénalectomie, pendant une période couvrant plusieurs années.

VII

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

ATERMAN (K)

Exophthalmos in CUSHING'S syndrom.
Med. J. (51.02.975). 1958

BESSIERE - VERIN - LE REBELLER - DESCAMP

Manifestations chiasmatiques tardives après
hypophysiolyse.
Bull.Soc.Ophtal.FRse. 11.68 (905,910). 1968

BREGIAT - CAQUET - GIRARD - HAMARD

A propos des manifestations oculaires du syndrome
de CUSHING avec tumeur hypophysaire.
Soc.Ophtal. Paris. (149,154) 1969.

BRICAIRE - LUTON - LAUREN

Syndrome de CUSHING avec pigmentation.
Presse Médicale 75 N° 53. 16 dec.1957

DARDENNE - BAYER - NEUER

Comportement de la tension oculaire dans la
maladie de CUSHING avant et après surrénalectomie.
Klin. M. Augenheilk (151.2.278). 1967

DECOURT - MICHARD - ROBEL

Bilan de la roengenthérapie hypophysaire dans la
maladie de CUSHING

GERRY (H)

Contribution à l'étude de la cytologie ante hypophysaire
Thèse. (36,37) Lyon. 1969

HENDERSON (J.W.)

Problem case in neuroophthalmologic diagnosis
Aneric. J. Ophtal. (1087,1097) 30.6. 1960

KEARNS - SALASSA - KERNOHAN

Ocular manifestations of pituitary tumor in CUSHING'S
syndrom.
Arch. Oph. Chicago (62-12) (242,247). 1959

LUTON - LEPRAT - BRICAIRE

Tumeurs hypophysaires et maladie de CUSHING.
SOC.MED. des Hôp. de Paris. (535,560) 8.1967

NELSON (D.H.)

CUSHING'S SYNDROM. Tituitary or adrenal origin ?
J.Chronic. Dis.12. (499,503). 1960

NEUNER (H.P.)

Modifications du fond d'oeil dans la maladie de
CUSHING et le phéochromocytome avant et après opération.
Klin. M.Augenheilk 152 (90,91) 1968.

MONTGOMERY (D.A.A.)

Pituitary tumors manifested after adrenalectomy
for CUSHING'S syndrome.
Lancet 2 (707,710). 1959

NELSON - MEAKIN - THORN

A.C.T.H. producing pituitary tumors following
adrenalectomy for CUSHING'S syndrome.
Ann. Intern. Med. 52 (560,569). 1960

RAY (B.S.)

Surgical lesions of optic nerves chiasm in infants
and children in neuro ophtalmology

ROVIT (R.L.) - BERRY (R)

CUSHING'S syndrom and the hypophysis, a revaluation of
pituitary tumors and hyperadrenalism
J.Neurosurg. 23 (270,295). 1965

ROVIT (R.L.) - DUANE (T.D.)

Eye signs in patients with CUSHING'S syndrom and
pituitary tumors.
Arch. OPHT. Vol 79, number 5 (512,522). 1968

SHRANK (A.B.) - TURNER (P)

Pituitary adenoma with CUSHING'S syndrom.
Am. Med. J. (849,852). 1960

SALASSA - KEARNS

Pituitary tumors in patient with CUSHING'S syndrom
J. Clini. Endocrin. (1523,1539). 1959

SAFFER (L.J.) - LANNACOVE (A) - LESTER

CUSHING'S syndrom
Amer. J. Med. 30 (129,146). 1961

TALAYRACH (J) - BOVIS (A) - SZIKLAG -

Destruction stéréotaxique de l'hypophyse non
tumorale par les isotopes radioactifs
Presse Médicale (1449,1450) 1962 - 70 - 29

WYBAR (K)

Visual field defects in chiasmal lesions
Amer. Med. Ass. Sect. Ophtal. 112 (16,39). 1963

Année 1970

N°

VU

THÈSE

pour le

et PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR

DE L'ACADÉMIE DE PARIS

DOCTORAT EN MÉDECINE

Mallet

(Diplôme d'état)

PAR

Marie SCHMIDT-CRISTOFINI - née le 28-XII-1940 à NEUILLY (92)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Le Doyen, Honorable

Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 1970

MANIFESTATIONS OCULAIRES LIÉES À UNE

TUMEUR HYPOPHYSAIRE DANS LE SYNDROME

DE CUSHING APRES SURRENALECTOMIE

Président : Monsieur P. BREGEAT, Professeur de

Clinique Ophtalmologique.

Editée par :

